

学位授与番号	甲第 1829 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	前田 有
学位論文題目	Circadian Intraocular Pressure Rhythm Is Generated by Clock Genes (時計遺伝子による眼圧日内変動の支配)
論文審査委員	主 査 教 授 加藤 聖 副 査 教 授 東田 陽博 多久和 陽

内容の要旨及び審査の結果の要旨

哺乳動物の眼圧は 12 時間明暗サイクル下で二相性の変動パターンを示すことが知られている。一方、生物の行動や生体内の様々な生理現象が日内リズムを示し、視交叉上核を中枢とした生体内時計の制御を受けていることが明らかにされている。その中枢時計の基となる時計遺伝子の中でも *Cry1*、*Cry2* 遺伝子をダブルノックアウトしたマウス (*Cry*-deficient (*Cry*^{1-/-}*Cry*^{2-/-})) については行動や体温調節の概日リズムが完全に消失することが報告されている。

本研究は *Cry*-deficient マウスについて眼圧の日内変動の有無を調べ、正常な C57BL/6J マウス (wild-type) と比較し、生体内時計による眼圧日内変動の支配を明らかにするため行われた。

【方法】飼育時および、眼圧測定時の明暗条件を 12 時間明暗サイクル (LD; Circadian Time (CT) 0 から CT12 までを明、CT12 から CT24 までを暗) と 24 時間恒暗条件 (DD) の二つについて調べた。眼圧測定は、マイクロニードル法で 3 時間ごとの 8 ポイント (CT0、3、6、9、12、15、18、21) 行った。眼圧変動の有意性については、Scheffe 試験にて解析した。グループ間の同時刻の眼圧の比較は Mann-Whitney Test で行った。

【結果】wild-type マウスは LD 条件下では、明期 (11.5 ± 1.7 mmHg) より暗期 (16.4 ± 2.5 mmHg) が有意に高値となる二相性の眼圧変動を示した。この眼圧の日内変動は、DD 条件下 (明期 14.8 ± 2.2 mmHg、暗期 18.7 ± 2.1 mmHg) でも保たれていた。一方、*Cry*-deficient マウスの眼圧は、LD 及び DD どちらの条件下でも有意な日内変動は認められなかった。LD 条件下では明期の CT3、6、9 で wild-type マウスに対して *Cry*-deficient マウスの眼圧が有意に高く、暗期の CT15 で有意に低かった。DD 条件下で暗期の時刻である CT12、15、18 において wild-type マウスに対して *Cry*-deficient マウスの眼圧が有意に高かった。

【考察】これらの結果から眼圧の日内変動は時計遺伝子によって発振される中枢時計による制御を受けていると考えられた。

以上、本研究は眼圧の日内変動が時計遺伝子の制御を受けていることを初めて明らかにした労作と評価された。